

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office pour le dépôt des brevets



(11)

EP 0 898 956 A1

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:  
03.03.1999 Bulletin 1999/09

(51) Int Cl. 6: A61K 7/42, A61K 7/135,  
A61K 7/48, A61K 7/06

(21) Numéro de dépôt: 98402036.2

(22) Date de dépôt: 11.08.1998

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Etats d'extension désignés:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 26.08.1997 FR 9710657

(71) Demandeur: L'OREAL  
75008 Paris (FR)

(72) Inventeurs:  
• Tuloup, Rémy  
75014 Paris (FR)  
• Philippe, Michel  
91320 Wissous (FR)

(74) Mandataire: Tezier Herman, Béatrice  
L'OREAL,  
Département Propriété Industrielle,  
90, rue du Gal Roguet  
92583 Clichy Cedex (FR)

### (54) Utilisation de dérivés oxamates comme agents dépigmentants

(57) L'invention se rapporte à l'utilisation de dérivés oxamates dans une composition comme agent dépigmentant et/ou blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux.

Elle se rapporte également à un procédé de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau, des poils et/ou des cheveux, consistant à appliquer sur la peau humaine, les poils et/ou les cheveux une composition comprenant des dérivés oxamates.

EP 0 898 956 A1

**Description**

[0001] La présente invention se rapporte à l'utilisation de dérivés oxamates comme agent dépigmentant ou blanchissant dans une composition cosmétique et/ou dermatologique, ainsi qu'à une composition dépigmentante et/ou blanchissante contenant des dérivés oxamates.

[0002] La couleur de la peau humaine est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race et du sexe, et elle est principalement déterminée par la nature et la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine. En outre, à différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues aussi à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.

[0003] De la même manière, la couleur des poils et des cheveux est due à la mélanine, lorsque les poils ou les cheveux sont foncés, certaines personnes désirent voir ceux-ci plus claires. Ceci est particulièrement intéressant pour les poils qui sont moins visibles lorsqu'ils sont clairs que lorsqu'ils sont foncés.

[0004] Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :



[0005] La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydo-reductase EC 1.14.18.1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) grâce à son activité hydroxylase et la réaction de transformation de la Dopa en dopaquinone grâce à son activité oxydase. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

[0006] Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut alors être bloquée et ainsi assurer la dépigmentation.

[0007] Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de leur toxicité, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

[0008] Ainsi, l'hydroquinone est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

[0009] On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme de la mélanogénèse mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont de ce fait beaucoup moins toxiques. On utilise couramment comme inhibiteur de l'activation de la tyrosinase l'acide kojique qui complexe le cuivre présent dans le site actif de cette enzyme. Malheureusement, ce composé peut provoquer des réactions d'allergie ("Contact allergy to kojic acid in skin care products", Nakagawa M. et al., in Contact Dermatitis, Jan. 95, Vol 42 (1), pp.9-13). Ce composé est également instable en solution, ce qui complique quelque peu la fabrication de la composition.

[0010] L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmes idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne, telles que les taches pigmentaires séniiles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations ou dépigmentations accidentelles, éventuellement dues à la photosensibilisation ou à la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies, telles que le vitiligo. Pour ces dernières (les cicatrisations pouvant aboutir à une cicatrice donnant à la peau un aspect plus blanc et les leucodermies), à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

[0011] Aussi, il subsiste le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la peau et stable dans une composition.

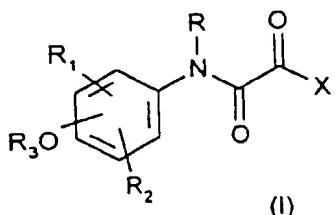
[0012] La demanderesse a trouvé de manière inattendue que certains dérivés oxamates présentent une activité dépigmentante, même à faibles concentrations, sans faire preuve de cytotoxicité.

[0013] Ces composés sont connus notamment pour leurs propriétés stabilisatrices de polymères (EP 0511166) ou

pour des activités biologiques, telles qu' antiinflammatoires (Pharmacie, 35(7), 394-8, 1980), inhibitrices de la neuraminidase (Hoppe-Seyler's Physiol. Chem., 358(3), 391-6, 1977) ou encore cholagogue (Khim-Farm. Zh., 18(6), 683-6, 1984)

[0014] La présente invention a donc pour objet l'utilisation de dérivés oxamates de formule (I) dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

[0015] Ces dérivés oxamates présentent la formule (I) suivante :



dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi le radical hydroxyle, un radical -OR', un radical -COR', un radical -COOR', un radical -NR'R'', un radical -CONR'R'', un radical hydrocarboné aliphatic, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non,

NO

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi le radical hydroxyle, un radical -OR', un radical -COR', un radical -COOR', un radical -NR'R'', un radical -CONR'R'', un radical -SR', un radical hydrocarboné aliphatic, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non,

avec R' et R'', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi un radical hydrocarboné aliphatic, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non, un résidu d'aminoacide ou de sucre,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOR<sub>4</sub>, avec R<sub>4</sub> représentant un radical hydrocarboné aliphatic ou alkoxyde, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>,

X représente un radical choisi parmi un radical -OR<sub>5</sub>, un radical SR<sub>5</sub> et un radical -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, avec R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi un radical hydrocarboné aliphatic, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non, un résidu d'aminoacide, de peptide ou de sucre.

[0016] Ces composés sont donc déjà décrits notamment dans les documents cités ci-dessus. Ils présentent l'avantage d'être faciles à obtenir à partir de précurseurs simples, tels que les halogénures d'oxalyle, l'oxamide ou les esters de l'acide oxamique.

[0017] Selon la présente invention, parmi les radicaux hydrocarbonés aliphatic linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 30 atomes de carbone, on peut citer avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertiotbutyle, hexyle, octyle, nonyle, 2-éthyl-hexyle et dodécyle. De préférence, ces radicaux présentent de 1 à 12 atomes de carbone. De manière encore plus préférentielle, le radical hydrocarboné aliphatic comprend généralement de 1 à 6 atomes de carbone. On peut citer, comme radical hydrocarboné aliphatic inférieur, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, tertiotbutyle, hexyle.

[0018] Parmi les radicaux hydrocarbonés aliphatic linéaires ayant de 1 à 30 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

[0019] Parmi les radicaux hydrocarbonés aliphatic ramifiés ayant de 1 à 30 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

[0020] Lorsqu'il est insaturé, on préfère un radical présentant une ou plusieurs insaturation éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

[0021] Lorsque le radical hydrocarboné aliphatic est cyclique, on peut notamment citer le radical cyclohexyle, cholestéryle ou terbutylcyclohexyle.

[0022] Lorsqu'il est hydroxylé, le radical comprend de préférence 1 à 6 atomes de carbone et 1 à 5 groupes hydroxyles.

[0023] Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical contenant de préférence 1 ou 3 atomes de carbone, notamment les radicaux hydroxyméthyl, 2-hydroxyéthyl, 2 ou 3-hydroxypropyle.

-5 [0024] Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

[0025] Les radicaux alkoxylés sont des radicaux hydrocarbonés aliphatiques, tels que notamment décrits ci-dessus, précédés d'un atome d'oxygène.

10 [0026] Parmi les radicaux aryle, on préfère un radical phényle, thiophène ou pyridine, éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical hydrocarboné aliphatique, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée. On préfère le radical phényle éventuellement substitué.

[0027] Par résidu de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

15 [0028] Par résidu d'aminoacide, on entend notamment un reste dérivant de l'un des acides aminés tels que la lysine, la glycine ou l'acide aspartique, et par reste de peptide, on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

[0029] De préférence, les dérivés oxamates utilisés dans la présente invention sont ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

20

- $R_3$  représente un atome d'hydrogène,
- la fonction  $-OR_3$  sur le radical phényl est en position ortho ou avantageusement en position para,
- $R$  est un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié de  $C_1-C_{24}$ , éventuellement insaturé ou hydroxylé,

25

- $X$  est un radical  $-OR_5$ , avec avantageusement  $R_5$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié de  $C_1-C_{24}$ , éventuellement insaturé ou hydroxylé, ou  $X$  est un radical  $-NR_6R_7$ , avec avantageusement  $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié de  $C_1-C_{24}$ , éventuellement insaturé ou hydroxylé, ou un résidu d'aminoacide, de peptide ou de sucre.

30

[0030] La présente invention a aussi pour objet l'utilisation de ces dérivés oxamates dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

[0031] La présente invention a aussi pour objet l'utilisation de ces dérivés oxamates dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

35

[0032] La présente invention a aussi pour objet une composition cosmétique ou dermatologique, dépigmentante ou blanchissante, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un dérivé d'oxamate de formule (I) tel que décrit ci-dessus. Cette composition est plus particulièrement destinée à un usage topique sur la peau et/ou ses phanères (cheveux, poils et ongles).

40

[0033] La présente invention se rapporte également à un procédé cosmétique et/ou dermatologique de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux consistant à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition selon l'invention.

[0034] La composition selon l'invention est appropriée pour une utilisation topique et contient donc un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les poils ou les cheveux.

45

[0035] Les dérivés oxamates de formule (I) peuvent être notamment présents dans la composition en une quantité allant de 0,01 à 10 % et de préférence de 0,005 à 5 % du poids total de la composition.

[0036] La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérolites, ces sphérolites pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

50

[0037] Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau ou sur les cheveux sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage. Elle peut également être sous une forme de shampoings ou après-shampooings.

55

[0038] De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les

domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

[0039] Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

[0040] Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydro-squalène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

[0041] Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

[0042] Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinylques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

[0043] Comme actifs, on peut utiliser notamment les polyols (glycérine, propylène glycol), les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants (acide salicylique et ses dérivés, alpha-hydroxyacides, acide ascorbique et ses dérivés), les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants et leurs mélanges. On peut également associer les dérivés d'oxamate à d'autres agents dépigmentants, tels que l'acide kojique ou l'hydroquinone et ses dérivés, ce qui permet d'utiliser ces derniers à des doses moins toxiques pour la peau. En cas d'incompatibilité, ces actifs et/ou les dérivés d'oxamate peuvent être incorporés dans des sphérolites, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

[0044] L'invention va maintenant être illustrée à l'aide des exemples qui suivent. Les concentrations sont données en pourcentage en poids.

### Exemples de composés

#### Exemple 1

N-(4-hydroxyphényl)oxamate d'éthyle

[0045] 250g de paraaminophénol dans un litre d'oxalate d'éthyle est porté à 120°C pendant 4 heures. Après, refroidissement, le mélange réactionnel est additionné d'un litre d'éthanol absolu et l'ensemble est refroidi à 0°C. Le N-(4-hydroxyphényl)oxamate d'éthyle précipite, il est filtré et lavé par de l'heptane, puis séché sous vide. Le rendement est de 91%.

#### Exemple 2

N-(4-hydroxyphényl)-N'-(D-glucamino)oxamide

[0046] 2g de D-glucamine et 2g de N-(4-hydroxyphényl)oxamate d'éthyle sont portés au reflux de 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol pendant 3 heures. Le milieu est ensuite refroidi à 0°C. L'oxamide attendu précipite avec un rendement de 50%.

#### Tests :

[0047] Un test biologique a mis en évidence l'activité dépigmentante des dérivés d'oxamate de formule (I)

[0048] Ce test correspond à celui décrit dans le brevet FR 2734825 déposé par la Demanderesse, ainsi que dans l'article de R. Schmidt, P. Krien et M. Régnier, Anal. Biochem., 235(2), 113-18, (1996). Ce test est ainsi réalisé sur coculture de kératinocytes et de mélanocytes.

[0049] Pour chaque composé testé, il est déterminé la valeur de IC50 qui correspond à la concentration micromolaire ( $\mu\text{M}$ ) pour laquelle est observée 50% d'inhibition de la mélanogénèse.

[0050] Par ailleurs, une classe est donnée à chacun de ces composés pour leur activité dépigmentante maximale :

classe 1 : 10 à 30% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

classe 2 : 30 à 60% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

classe 3 : 60 à 100% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester).

[0051] Les résultats sont rassemblés dans le tableau (1) suivant.

	IC 50 ( $\mu\text{M}$ )	Classe
Composé de l'exemple 1	10	3 à 50 $\mu\text{M}$
Composé de l'exemple 2	10	2 à 10 $\mu\text{M}$
Acide kojique	500	2 à 500 $\mu\text{M}$

[0052] Ces composés de formule (1) présentent donc une plus grande efficacité dépigmentante que l'acide kojique. En outre, ils ont l'avantage de ne pas présenter de cytotoxicité à l'égard des kératinocytes et les mélanocytes, défaut majeur des dépigmentants existants.

#### Exemples de compositions

##### **Exemple 3 : Crème traitante**

[0053]

- Alcool cétylique 1,05 %
- Stéarate de PEG-20 (Myrij 49 vendu par la société ICI) 2 %
- Cyclométhicone 6 %
- Composé de l'exemple 1 0,5 %
- Carbomer 0,6 %
- Glycérine 3 %
- Triéthanolamine 1 %
- Conservateurs 0,5 %
- Eau déminéralisée qsp 100 %

[0054] La crème obtenue utilisée en application quotidienne, permet d'obtenir un blanchiment de la peau.

##### **Exemple 2 : Gel traitant**

[0055]

- Propylène glycol 10 %
- Alcool éthylique 40 %
- Glycérine 3 %
- Composé de l'exemple 2 0,5 %
- Conservateurs 0,15 %
- Parfum 0,15 %
- Eau déminéralisée qsp 100 %

[0056] Le gel obtenu peut être utilisé quotidiennement et est apte à dépigmenter la peau.

**Exemple 3 : Stick traitant****[0057]**

- Cire de Carnauba 5 %
- Ozokerite 7 %
- Lanoline 6 %
- Dioxyde de titane (pigments) 20 %
- Amidon de riz (charge) 7 %
- EDTA 0,1 %
- Composé de l'exemple 1 2 %
- Perhydrosqualène qsp 100 %

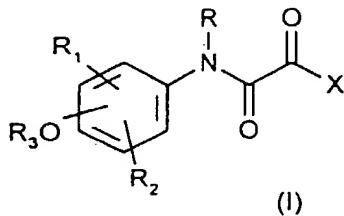
[0058] Le stick obtenu, utilisé sur les taches pigmentaires, permet de les atténuer voire de les faire disparaître.

15

**R revendications**

1. Utilisation d'au moins un dérivé d'oxamate présentant la formule (I) suivante

20



25

dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi le radical hydroxyle, un radical -OR', un radical -COR', un radical -COOR', un radical -NR'R'', un radical -CONR'R'', un radical hydrocarboné aliphatique, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non,

35

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi le radical hydroxyle, un radical -OR', un radical -COR', un radical -COOR', un radical -NR'R'', un radical -CONR'R'', un radical -SR', -CH<sub>2</sub>OR', un radical hydrocarboné aliphatique, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non,

40

avec R' et R'', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi un radical hydrocarboné aliphatique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non, un résidu d'aminoacide ou de sucre,

45

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical -COOR<sub>4</sub>,

avec R<sub>4</sub> représentant un radical hydrocarboné aliphatique ou alkoxylique, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>,

50

X représente un radical choisi parmi un radical -OR<sub>5</sub>, un radical SR<sub>5</sub> et un radical -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

avec R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi un radical hydrocarboné aliphatique, saturé ou insaturé, linéaire, cyclique ou ramifié en C<sub>1</sub> à C<sub>30</sub>, éventuellement hydroxylé, et un radical aryle substitué ou non, un résidu d'aminoacide, de peptide ou de sucre, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

55

2. Utilisation d'au moins un dérivé d'oxamate présentant la formule (I), telle que définie dans la revendication 1, dans

et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

5 3. Utilisation d'au moins un dérivé d'oxamate présentant la formule (I), telle que définie dans la revendication 1, dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

10 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les dérivés d'oxamate sont choisis parmi ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène,
- la fonction -OR<sub>3</sub> sur le radical phénol est en position ortho ou avantageusement en position para,
- R est un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, éventuellement insaturé ou hydroxylé,
- X est un radical -OR<sub>5</sub>, avec avantageusement R<sub>5</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, éventuellement insaturé ou hydroxylé, ou X est un radical -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, avec avantageusement R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, éventuellement insaturé ou hydroxylé, ou un résidu d'aminoacide, de peptide ou de sucre.

20 5. Composition dépigmentante ou blanchissante, caractérisée en ce qu'elle comprend, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un dérivé d'oxamate de formule (I), telle que définie dans la revendication 1 ou 4.

25 6. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle est destinée à un usage topique sur la peau et/ou ses phanères.

30 7. Composition selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que le ou les dérivés d'oxamate sont présents en une quantité allant de 0,01 à 10 % et de préférence de 0,005 à 5 % du poids total de la composition.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend en outre, au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques et/ou desquamants, anti-inflammatoires, apaisants, autres agents dépigmentants et leurs mélanges.

35 9. Procédé cosmétique de dépigmentation et/ou blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition décrite selon l'une des revendications précédentes 5 à 8.

40

45

50

55



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 98 40 2036

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
A	CH 512 257 A (CIBA-GEIGY AG) 15 septembre 1971 * exemples 10,11 * ---	1	A61K7/42 A61K7/135 A61K7/48 A61K7/06
A	EP 0 722 715 A (UNILEVER PLC) 24 juillet 1996 ---	1	
A	EP 0 712 856 A (L'OREAL) 22 mai 1996 ---	1	
A	WO 97 20546 A (THE PROCTER & GAMBLE CO.) 12 juin 1997 -----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p>			
lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	2 novembre 1998	Glikman, J-F	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrête-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

ep898956/pn

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIINDEX COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD  
ACCESSION NUMBER: 1999-144545 [13] WPIINDEX  
DOC. NO. CPI: C1999-042409  
TITLE: Compositions containing hydroxy phenyl oxamate derivatives - used for depigmentation of skin and hair.  
DERWENT CLASS: B05 D21 E14 E19  
INVENTOR(S): PHILIPPE, M; TULOUP, R  
PATENT ASSIGNEE(S): (OREA) L'OREAL SA  
COUNTRY COUNT: 28  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN IPC
-----						
EP 898956	A1	19990303	(199913)*	FR	9	A61K007-42 <--
R:	AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT	RO SE SI				
FR 2767689	A1	19990305	(199916)			A61K007-135
JP 11116425	A	19990427	(199927)		7	A61K007-00
JP 3023088	B2	20000321	(200019)		7	A61K007-00
KR 99023885	A	19990325	(200024)			A61K007-48
US 6159482	A	20001212	(200067)			A61K007-00

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
-----			
EP 898956	A1	EP 1998-402036	19980811
FR 2767689	A1	FR 1997-10657	19970826
JP 11116425	A	JP 1998-231972	19980818
JP 3023088	B2	JP 1998-231972	19980818
KR 99023885	A	KR 1998-34626	19980826
US 6159482	A	US 1998-140532	19980826

FILING DETAILS:

PATENT NO	KIND	PATENT NO
JP 3023088	B2 Previous Publ.	JP 11116425

PRIORITY APPLN. INFO: FR 1997-10657 19970826

INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: A61K007-00; A61K007-135; A61K007-42; A61K007-48  
SECONDARY: A61K007-06

BASIC ABSTRACT:

EP 898956 A UPAB: 19990331  
Compositions containing an oxamate derivative of formula (I) are new. R = H, OH, -OR', -COR', -COOR', -NR'R'', -CONR'R'', saturated, unsaturated or cyclic 1-30C aliphatic hydrocarbon (optionally hydroxylated) or aryl (optionally substituted); R1, R2 = H, OH, -OR', -COR', -COOR', -NR'R'', -CONR'R'', -SR', -SCH2-OR', saturated, unsaturated or cyclic 1-30C aliphatic hydrocarbon (optionally hydroxylated), aryl (optionally substituted) or an amino acid or sugar residue; R3 = H or -COOR4; R4 = 1-30C aliphatic or alkoxy group which may be saturated, unsaturated or cyclic; X = -OR5, -SR5, or -NR6R7; R5-R7 = H, saturated, unsaturated or cyclic 1-30C aliphatic hydrocarbon (optionally hydroxylated) or aryl (optionally substituted) or an amino acid, peptide or sugar residue.

USE - Depigmenting agent for the skin and hair, tyrosinase inhibitor and melanin synthesis inhibitor.

ADVANTAGE The compositions are non-irritant, non-toxic and non-allergic, and are storage stable.

Dwg.0/0

FILE SEGMENT: CPI  
FIELD AVAILABILITY: AB; GI; DCN  
MANUAL CODES: CPI: B10-A18; B10-A19; B10-B01A; B10-B02A; B10-B03A;  
B10-D03; B14-D05A; B14-N17; B14-R01; B14-R02;  
D08-B06; D08-B09A; E07-A02; E10-A07; E10-A11B1;  
E10-A12C1; E10-A13B1; E10-A18A; E10-A19A; E10-A24A;  
E10-B01A1; E10-B02A; E10-B03A; E10-C01; E10-C02B;  
E10-C02C1; E10-D01C; E10-D03A; E10-D03B